

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Alpaca-Salvador H, Fernández Cosavalente HE.
Utilidad del porcentaje de antígeno prostático específico libre en comparación al antígeno prostático específico total para detección de cáncer prostático. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 26 de noviembre de 2023 [citado 26 de noviembre de 2023];16(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1949](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1949)

Recibido / 10/04/2023

Aceptado / 24/10/2023

Publicación en Línea / 26/11/2023



Utilidad del porcentaje de antígeno prostático específico libre en comparación al antígeno prostático específico total para detección de cáncer prostático

Usefulness of the percentage of free prostatic specific antigen compared to prostatic specific antigen total for prostate cancer detection

Hugo Alpaca-Salvador ^{1,2,a}, Hugo Eduardo Fernández Cosavalente ^{3,b}

1 Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú.

2 Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, Hospital III EsSalud Chimbote, Chimbote, Perú

3 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú
a Médico Patólogo Clínico, magister en Bioquímica Clínica
b Médico Pediatra, doctor en Medicina.

ORCID

1. Hugo Alpaca-Salvador/ 0000-0002-6805-6786

2. Hugo Eduardo Fernández Cosavalente/ 0000-0002-2657-8287

CORRESPONDENCIA

Hugo Aurelio Alpaca Salvador

Dirección: Av. Francisco Bolognesi 591. Chimbote, Perú

Teléfono: (+51) 947 506 823

EMAIL

1. Hugo Aurelio Alpaca-Salvador/ h_anibal24@hotmail.com

2. Hugo Eduardo Fernández Cosavalente/ hfernandez@unitru.edu.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses que revelar.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue autofinanciada por los autores

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III EsSalud Chimbote por las facilidades brindadas para llevar adelante este trabajo.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

HAS y HFC conceptualizaron y diseñaron la metodología, analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, redactaron y revisaron la versión final. HAS recolectó la información de la base de datos y condujo la investigación.

RESUMEN

Introducción: La determinación del antígeno prostático específico se usa ampliamente en la detección temprana del cáncer de próstata; sin embargo, una limitación ha sido su relativa falta de especificidad donde la cuantificación de algunas isoformas como su fracción libre podría mejorar la discriminación con enfermedad prostática benigna. El objetivo del estudio fue comparar el rendimiento diagnóstico del porcentaje de antígeno prostático específico libre y el antígeno prostático específico total para la detección del cáncer prostático. **Material y Métodos:** Se realizó una investigación retrospectiva de validez y comparación de pruebas diagnósticas con una muestra consecutiva de 56 casos de adenocarcinoma prostático y 161 controles con hiperplasia benigna prostática atendidos en el Hospital III EsSalud Chimbote desde noviembre 2015 hasta febrero 2020. **Resultados:** El porcentaje de antígeno prostático específico libre presentó un área bajo la curva (AUC) de 0,82 (IC 95%: 0,75 – 0,89), un punto de corte óptimo de 20,0 %, sensibilidad de 95,0 %, especificidad de 35,0 % y exactitud diagnóstica de 50,2%; en comparación al antígeno prostático específico total que obtuvo un AUC de 0,76 (IC 95%: 0,69- 0,83), sensibilidad de 96,4%, especificidad de 24,2 % y exactitud diagnóstica de 42,86%. **Conclusiones:** El porcentaje de antígeno prostático específico libre presentó un rendimiento diagnóstico moderado y superior al antígeno prostático específico total para la detección de cáncer prostático y podría reducir en un 35% la proporción de biopsias innecesarias.

Palabras clave: Neoplasias de la próstata; antígeno prostático específico; detección precoz del cáncer; sensibilidad; especificidad. (**Fuente:** DeCS BIREME).

ABSTRACT

Background: The determination of the specific prostate antigen is widely used in the early detection of prostate cancer; however, a limitation has been its relative lack of specificity where the quantification of some isoforms as their free fraction could improve discrimination with benign prostate disease. The objective of the study was to compare the diagnostic performance of the percentage of free prostate specific antigen and the total prostate specific antigen for the detection of prostate cancer. **Material and Methods:** A retrospective investigation of validity and comparison of diagnostic tests was carried out with a consecutive sample of 56 cases of prostatic adenocarcinoma and 161 controls with benign prostatic hyperplasia treated at Hospital III EsSalud Chimbote from November 2015 to February 2020. **Results:** The percentage of free prostate specific antigen presented an area under the curve (AUC) of 0.82 (95% CI: 0.75 – 0.89), an optimal cut-off of 20.0%, sensitivity of 95.0 %, specificity of 35.0% and diagnostic accuracy of 50.2%; compared to total prostate specific antigen, which obtained an AUC of 0.76 (95% CI: 0.69-0.83), sensitivity of 96.4%, specificity of 24.2%, and diagnostic accuracy of 42.86%. **Conclusions:** The percentage of free prostate specific antigen presented a moderate and higher diagnostic performance than the total prostate specific antigen for the detection of prostate cancer and could reduce the proportion of unnecessary biopsies by 35.0%.

Keywords: Prostatic Neoplasms; prostate-specific antigen; early detection of cancer; sensitivity; specificity. (**Source:** MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

En 2020 el cáncer de próstata (CaP) representó el cuarto con mayor incidencia mundial y el octavo en mortalidad⁽¹⁾. En América Latina se observa una incidencia creciente, la cual se espera se duplique para el año 2030⁽²⁾. En el Perú representa el cáncer más frecuente y la tercera causa de mortalidad por cáncer después de estómago y pulmón⁽³⁾.

El cáncer de próstata inicialmente no produce síntomas y se manifiesta mediante un aumento del antígeno prostático específico (PSA) sanguíneo o por un tacto rectal anormal, que deben ser seguidos por un estudio ecográfico transrectal o transperineal con extracción de una biopsia prostática de 12 a 14 cilindros. Generalmente el valor de PSA total mayor a 4 ng/mL ha sido considerado el umbral para realizar una biopsia, aunque también se reportan casos de cáncer de próstata con niveles bajos de PSA total^(4,5).

El antígeno prostático específico, es una glicoproteína perteneciente al grupo de las kalicreínas que tiene la función de separar y licuar el coágulo seminal, se presenta en mayores proporciones en el semen, pero una mínima cantidad pasa al torrente sanguíneo y se utiliza para la detección, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata. El PSA total en el plasma sanguíneo incluye tanto la fracción ligada o PSA complexada, que representa el PSA unido a diferentes proteínas inhibitorias de las proteasas, como la α 1-anti-quimotripsina (PSA-ACT), la α 2-macroglobulina (PSA - α 2M) y el inhibidor alfa 1-tripsina (PSA-API); como una pequeña fracción no ligada que permanece en estado libre conocida antígeno prostático específico libre (PSA libre). El porcentaje PSA libre/PSA total se ha propuesto como medida adicional para reducir las biopsias innecesarias⁽⁶⁾.

La medición del antígeno prostático específico se usa ampliamente como ayuda en la detección temprana del cáncer de próstata; sin embargo, una limitación ha sido su relativa falta de especificidad en el rango de 4,0 a 10,0 ng / mL donde la medición de las isoformas de PSA ayudaría a discriminar entre cáncer de próstata y enfermedad prostática benigna; así tenemos que los porcentajes bajos de PSA libre pueden ser indicadores de cáncer de próstata; pero la selección de puntos de corte adecuados en la práctica clínica se complica por la dependencia parcial de la edad del paciente, tamaño de la próstata y el nivel de PSA total⁽⁷⁻¹⁰⁾. Al tratarse de un marcador de crecimiento prostático, la alteración en las concentraciones de antígeno prostático específico también se produce de manera fisiológica, con la edad y en personas de raza negra; posee baja especificidad, ya que puede encontrarse aumentado en pacientes que presentan otras alteraciones como hiperplasia benigna prostática o prostatitis⁽¹¹⁾; sin embargo, a pesar de estas limitaciones el antígeno prostático específico representa aún la prueba más sensible para la detección precoz del cáncer de próstata^(12,13) cuya finalidad principal es reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas^(5,14,15).

La biopsia prostática guiada por ecografía representa el standard de referencia para el diagnóstico a través del estudio anatomopatológico del tejido prostático, sin embargo, su tasa de detección parece depender del número de tomas de biopsia o un mayor muestreo de las diferentes zonas prostáticas⁽¹⁶⁾, existiendo el riesgo en detectar un cáncer de próstata clínicamente no significativo entre el 9,0 y el 48,0%^(16,17).

Es preciso mencionar que el balance entre los beneficios y los riesgos de la detección precoz del cáncer de próstata está influenciado fuertemente por la falta de especificidad del PSA total que puede conllevar al sobrediagnóstico y al sobretratamiento^(18,19). Un ensayo clínico aleatorizado de tratamiento del cáncer de próstata detectado por exámenes de screening mostró que aproximadamente un tercio de los hombres que se someten a una

biopsia de próstata presentan dolor, fiebre, sangrado, infección, dificultades urinarias transitorias u otros problemas que requieren seguimiento clínico y aproximadamente el 1% requiere hospitalización⁽²⁰⁾.

En este escenario donde resulta necesario identificar pruebas de baja complejidad y costes accesibles que mejoren la especificidad del tamizaje de cáncer de próstata basado en el antígeno prostático específico y reducir la ocurrencia de eventos secundarios; la presente investigación tuvo el objetivo de comparar el rendimiento diagnóstico del porcentaje de PSA libre y la PSA total para la detección de cáncer prostático, así como determinar el punto de corte más idóneo para reducir la cantidad de biopsias prostáticas innecesarias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de precisión de pruebas diagnósticas. La población estuvo conformada por varones atendidos en el servicio de urología del Hospital III EsSalud Chimbote por sospecha de cáncer prostático entre los meses de noviembre 2015 y febrero 2020 con una edad mayor a 45 años, historia clínica con registro de informe de PSA total y PSA libre hasta 12 meses antes del estudio histopatológico de la próstata ya sea de la primera biopsia core prostática, resección transuretral o prostatectomía radical. No se consideraron niveles séricos previos de antígeno prostático específico como criterio de preselección de pacientes.

Se incluyeron los registros de una muestra emparejada de 217 pacientes; que fueron seleccionados mediante muestreo consecutivo. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat 3.1; para precisión de pruebas diagnósticas con contraste de hipótesis⁽²¹⁾. Se consideró una especificidad para PSA del 53,75%⁽²²⁾ y del 69% para el porcentaje de PSA libre⁽²³⁾, una razón controles/enfermos de 3, un nivel de confianza del 95% ($Z=1.96$) y una potencia del 80%.

Procedimientos

La recopilación de los datos se planificó después que se realizaran las pruebas índices porcentaje de PSA libre y PSA total, así como el estándar de referencia estudio anatomopatológico de la próstata. Una vez aprobado el estudio por el Comité de ética en investigación del Hospital III de EsSalud Chimbote se obtuvo la relación de 754 pacientes con estudios histopatológicos de próstata realizados de noviembre 2015 a febrero 2020 de los registros del laboratorio de anatomía patológica. Se realizó una revisión por año; verificando el cumplimiento de los criterios de selección. Se realizó un muestreo consecutivo hasta alcanzar el tamaño muestral mínimo establecido de 56 casos de cáncer de próstata y 161 controles con hiperplasia benigna prostática (HBP). Los datos demográficos y de las variables de estudio fueron ingresados en una base de datos de Microsoft Excel versión 2019, identificando los pacientes mediante un código secuencial para mantener la confidencialidad de la información. El procesamiento estadístico fue realizado con el paquete IBM SPSS Statistics 25.0.

Instrumentos y variables

Para las pruebas de PSA total y PSA libre se extrajeron especímenes sanguíneos de pacientes después de un ayuno de 6 a 8 horas y sometidos a un ciclo de centrifugación de 1500g por 10 minutos. Las mediciones cuantitativas se realizaron en las muestras de suero por el método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA- Elecsys total

PSA y free PSA) de Roche Diagnostics en un inmunoanalizador Cobas e601 del mismo fabricante. Los resultados de las concentraciones de ambas pruebas se informaron en ng/mL.

Para el diagnóstico de cáncer de próstata se utilizó como estándar de referencia el estudio histopatológico realizado según un procedimiento de trabajo estandarizado por los médicos anatomopatólogos del Hospital III EsSalud Chimbote. Las biopsias prostáticas fueron obtenidas por ecografía transrectal a razón de 12 cilindros por paciente obteniéndose 2 biopsias con aguja por sextante y los especímenes de próstata se obtuvieron por prostatectomía radical abdominal. La presencia de cáncer de próstata fue graduada por el sistema Gleason y la extensión extraprostática fue definida como tumor que se extiende por fuera de la próstata en el tejido periprostático.

Aspectos éticos

El presente estudio consideró las pautas éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Se respetó la confidencialidad de los pacientes al identificarse mediante códigos numéricos y se limitó el acceso de terceros a la base de datos a través de una contraseña conocida sólo por los investigadores. Se justificó la omisión del consentimiento informado ya que no implicó un riesgo para el paciente por tratarse de un diseño retrospectivo donde se recogieron datos de registros y se protegió la confidencialidad de los mismos⁽³²⁾. El presente estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital III EsSalud de Chimbote (Constancia N°15-2021)

Análisis estadístico

Para examinar los datos obtenidos de las variables cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si los datos cuantitativos se ajustaban a una distribución normal. Para la estadística inferencial de las variables cuantitativas se utilizó la prueba paramétrica T student o la prueba no paramétrica de Wilcoxon según correspondan; se empleó un nivel de significancia estadística $p < 0.05$.

La capacidad de discriminación diagnóstica de las pruebas PSA total y porcentaje de PSA libre; se evaluó utilizando curvas de Características de Receptor-Operador (ROC), cuyas áreas (AUC) fueron comparadas mediante el estadístico de DeLong, para evaluar diferencias significativas entre ellas se consideró un valor $p < 0.05$ calculado a dos colas. Para la determinación del punto de corte se empleó el Índice de Youden. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete IBM SPSS Statistics 25.0

Una vez establecidos los puntos de corte se dicotomizaron las variables independientes PSA total y porcentaje de PSA libre por las categorías del estándar de referencia estimando la sensibilidad y especificidad con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, likelihood ratio (LR) positivo, likelihood ratio negativo, exactitud diagnóstica y odds ratio diagnóstico (DOR), empleando tablas tetracóricas y la calculadora de indicadores de pruebas diagnósticas en línea de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC).

RESULTADOS

En total fueron evaluados 217 pacientes para las pruebas índices y el standard de referencia.

Se presenta la distribución según los grupos de pacientes que presentaron cáncer de próstata o hiperplasia benigna prostática. El 26,0% de los pacientes presentó CaP. En cuanto a la edad se encontró una media de 73,1 años para los pacientes con CaP, mientras que para el grupo HBP fue de 71,5 años. La mediana de la PSA total fue mayor en los pacientes CaP con 11,24 ng/mL resultando en una diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo HBP cuya mediana fue de 6,46 ng/mL. El porcentaje de PSA libre fue menor en el grupo CaP con una mediana de 8,2% en comparación al grupo HBP que evidenció una mediana de 17,8% resultando esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y resultados de las pruebas índices según presencia de cáncer de próstata.

Características	CaP (n=56)	HBP (n=161)	p valor
Edad; media (DE)	73,1 (7,08)	71,5 (7,57)	$p = 0,084^{(a)}$
PSA total; mediana (IQR)	11,24 (9,08)	6,46 (5,64)	$p < 0,050^{(b)}$
PSA libre; mediana (IQR)	1,005 (0,80)	1,020 (0,82)	$p = 0,887^{(b)}$
Porcentaje de PSA libre; mediana (IQR)	0,082(0,058)	0,178 (0,107)	$p < 0,050^{(b)}$

DE: desviación estándar

IQR: Rango intercuartílico

^(a) Prueba t para igualdad de medias

^(b) Test de Wilcoxon para 2 muestras

El área bajo la curva (AUC) de la PSA total fue de 0,759 (IC 95%: 0,690-0,828), en este caso se consideró el punto de corte predeterminado de 4ng/mL para la detección de cáncer de próstata según lo descrito en diversas guías de práctica clínica ^(5,8,9). (Figura 1)

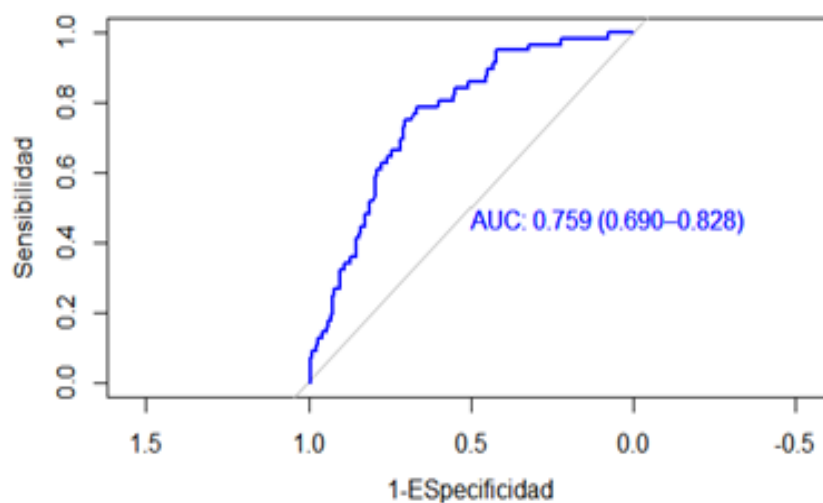


Figura 1. Curva ROC y Área bajo la curva (AUC) de la PSA total para la detección de cáncer de próstata

En cuanto al porcentaje de PSA libre se obtuvo un AUC de 0,819 (IC 95% 0,753-0,886) y un punto de corte por índice de Youden de 14,9% (Figura 2).

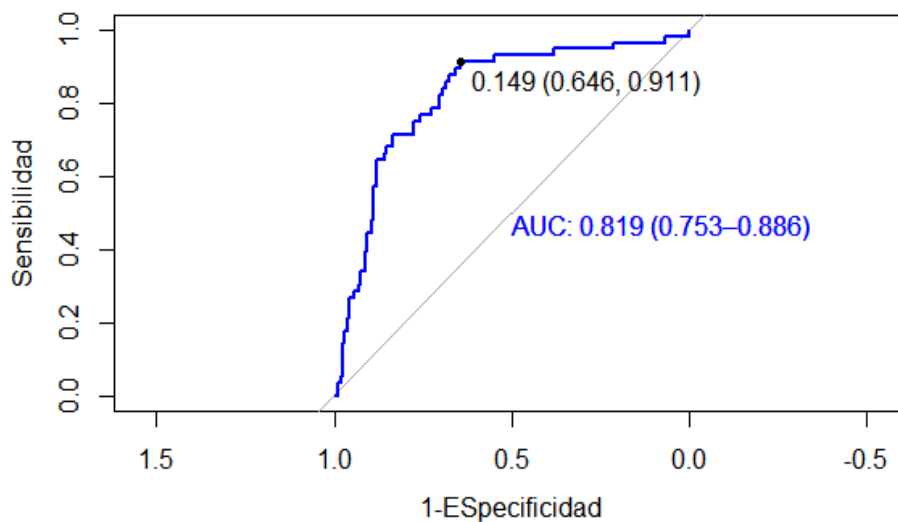


Figura 2. Curva ROC, Área bajo la curva (AUC) y punto de corte óptimo del porcentaje de PSA libre para la detección de cáncer de próstata

Sin embargo, puesto que la utilidad clínica del porcentaje de PSA libre en el presente estudio es la detección de cáncer prostático se requiere un punto de corte ajustado a una sensibilidad de al menos un 95,0% equiparable al PSA total a un punto de corte de 4 ng/mL. En nuestro estudio el punto de corte ajustado al 95,0% de sensibilidad para el porcentaje de PSA libre resultó del 20,0%.

Al comparar las curvas ROC se observa que la capacidad del porcentaje de PSA libre, para discriminar correctamente a los pacientes con cáncer de próstata (AUC) es de 0,82, resultando superior a la capacidad de la PSA total que presentó un AUC de 0,76. Sin embargo, el valor $p = 0,0658$ de la diferencia de ambas AUC calculado por el estadístico de Delong no resultó estadísticamente significativo (Figura 3).

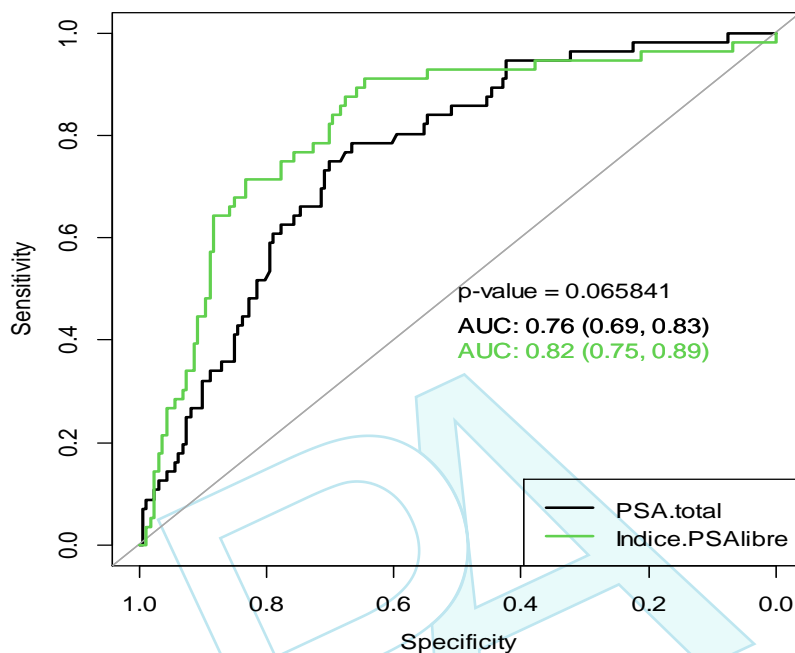


Figura 3. Comparación de las áreas bajo la curva (AUC) del porcentaje de PSA libre y PSA total para la detección del cáncer de próstata.

Al realizar la tabulación cruzada de los resultados dicotomizados del PSA total y porcentaje de PSA libre por las categorías del standard de referencia estudio histopatológico de la próstata; se obtuvo para la PSA total una sensibilidad del 96,4% (IC 95%: 91,5 -100,0), una especificidad del 24,2% (IC 95%: 17,6 -30,8), LR positivo de 1,26, LR negativo de 0,17, una exactitud diagnóstica de 42,86%, odds ratio diagnóstico de 7,41 y un porcentaje de falsos positivos del 75,8%.

Por otro lado, el porcentaje de PSA libre evidenció una sensibilidad del 95,0% (IC 95%: 88,7 -100,5), una especificidad del 35,0% (IC 95%: 27,4 - 42,1), LR positivo de 1,46, LR negativo de 0,14, exactitud diagnóstica de 50,23%, odds ratio diagnóstico de 9,42, con un porcentaje de falsos positivos del 65,0% (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre los índices de validez diagnóstica de la PSA total (punto de corte de 4 ng/mL) y el porcentaje de PSA libre (punto de corte de 20,0%) para la detección de adenocarcinoma prostático

	PSA	ED%	DOR	S %	IC 95%	E %	IC 95%	% FP	LR +	LR -
PSA total		42,9	7,41	96,4	91,5 -100,0	24,2	17,6 -30,8	75,8	1,26	0,17
% PSA libre		50,2	9,42	95,0	88,7- 100,5	35,0	27,4 -42,1	65,0	1,46	0,14

ED: Exactitud diagnóstica; DOR: Odds ratio diagnóstico; S%: Porcentaje de sensibilidad; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; E%: Porcentaje de especificidad, %FP: Porcentaje de falsos positivos

LR+: Likelihood ratio positive; LR-: Likelihood ratio negativo

DISCUSIÓN

Debido al balance entre los beneficios y los riesgos de la detección precoz del cáncer de próstata, médicos y pacientes deben evaluar las ventajas del screening basado en el antígeno prostático específico como el incremento de la detección de cáncer de próstata y una disminución modesta de la mortalidad específica; frente a los riesgos a corto y largo plazo que pueden resultar exacerbados por sus limitaciones en especificidad, incluidas las complicaciones de las biopsias como hematuria, dolor, fiebre o sepsis y del sobretreatmento como incontinencia urinaria o disfunción eréctil^(20,24,25). Este contexto motivó las recomendaciones de diversas guías de práctica clínica para la determinación del antígeno prostático específico en base a la toma de decisiones individualizada luego de informar los beneficios y daños^(5,8,9), resultando necesario la búsqueda de pruebas de tamizaje más específicas. Por su baja complejidad y costes accesibles algunas isoformas combinadas de antígeno prostático específico podrían resultar prometedoras para una detección precoz más exacta y una mejor predicción del cáncer de próstata clínicamente significativo.

El porcentaje de antígeno prostático específico libre presentó un rendimiento diagnóstico moderado y mayor al antígeno prostático específico total para la detección de cáncer prostático con un AUC de 0,82 y 0,76 respectivamente; esto podría deberse a que el PSA total ha sido vinculado a muchas condiciones que pueden producir variaciones en sus resultados tales como el volumen prostático, la edad del paciente, el ejercicio, estados inflamatorios y tratamientos. como los derivados de la 5 α reductasa, entre otros^(7,9).

En nuestro estudio el porcentaje de PSA libre obtuvo un AUC de 0,82, una sensibilidad del 95,0% y una especificidad del 35,0% a un punto de corte de 20,0%. Estos resultados son similares al metaanálisis de Wang *et al.*, que evaluaron el rendimiento diagnóstico de las pruebas de PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata, incluyeron 10 estudios y 2256 pacientes, considerando una PSA total > 4,0 ng/ml, PSA total > 10,0 ng/ml y %PSA libre < 0,15 como umbrales, encontraron un AUC de 0,80, 0,85 y 0,87 respectivamente, concluyendo que el porcentaje de PSA libre con un umbral de 0,15 mantiene una alta precisión diagnóstica para el cáncer de próstata⁽²⁶⁾.

Catalona *et al.*, en un estudio prospectivo en Estados Unidos, que incluyó 773 pacientes con el objetivo de desarrollar pautas de evaluación de riesgos y un valor de corte para el porcentaje de PSA libre, encontraron que se puede utilizar un umbral por debajo del 25,0% para realizar una biopsia prostática o una evaluación del riesgo individual del paciente para predecir cáncer prostático, detectando el 95,0% de los cánceres y evitando un 20,0% de biopsias innecesarias⁽²⁷⁾.

Cárdenas *et al.* en un estudio retrospectivo con 166 pacientes buscando determinar la utilidad del porcentaje de PSA libre en el diagnóstico diferencial del adenocarcinoma prostático, encontraron un punto de corte de 15,0%, sensibilidad de 83,0% y especificidad de 69,0%⁽²³⁾. Asimismo, en otro estudio retrospectivo para definir la exactitud del porcentaje de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata; incluyeron 371 pacientes encontrando una sensibilidad de 95,0%, un punto de corte de 28,0% y un AUC de 0,78; concluyendo que el porcentaje de PSA libre mostró un aumento de la especificidad, en comparación al PSA total para evitar biopsias innecesarias⁽²⁸⁾.

Nuestros resultados de porcentaje de PSA libre difieren del metaanálisis de Bruzzese *et al.*, que incluyeron 8 estudios y 2969 pacientes con unos niveles de PSA total de 2-10 ng/mL, encontrando un AUC del porcentaje de PSA libre de 0,63 por debajo del índice

de salud prostático (PHI) con AUC de 0,74 que resultaría un mejor predictor para la reducción de biopsias innecesarias ⁽²⁹⁾.

Un metaanálisis de 41 estudios de rendimiento diagnóstico del porcentaje de PSA libre, encontró un AUC de 0,70 para todos los valores de PSA total, con un punto de corte del 20,0% obtuvieron una sensibilidad del 92,0% y un 23,0% de especificidad. ⁽³⁰⁾ Por otro lado, Roddam et al., encontraron una sensibilidad del 95,0% y una especificidad del 18,0% concluyendo que el porcentaje de PSA libre puede reducir el número de biopsias innecesarias en varones con niveles de PSA total entre 2 y 10 ng/ml manteniendo una alta tasa de detección de cáncer de próstata ⁽³¹⁾. Un estudio retrospectivo realizado en Chile, que incluyó 588 pacientes con PSA entre 2-10 ng/mL, para determinar la utilidad del porcentaje de PSA libre en el diagnóstico de cáncer prostático; encontró un AUC de 0,615, un punto de corte de 15,0%, sensibilidad de 60,0% y especificidad del 58,0%, mientras que el PSA total mostró un AUC de 0,55, concluyendo que el porcentaje de PSA libre tiene una utilidad clínica limitada para decidir efectuar una biopsia de próstata ⁽³²⁾.

Es preciso mencionar que nuestros resultados difieren respecto a algunos estudios realizados en nuestro país como la investigación retrospectiva de Gordillo, que buscaba determinar la eficacia del porcentaje de PSA libre en cáncer de próstata respecto a la biopsia prostática, que incluyó 118 pacientes encontrando un AUC de 0,919, sensibilidad del 86,0%, especificidad del 78,4% con un punto de corte óptimo del 17,0% ⁽³³⁾.

En cuanto a nuestros resultados para el PSA total, obtuvimos un AUC de 0,76, exactitud diagnóstica de 42,86% y DOR de 7,41; los cuales varían respecto del estudio de Escobar et al., ⁽³²⁾ que obtuvieron un AUC de 0,55 y del estudio retrospectivo de Loayza con 98 pacientes, que para un punto de corte similar de 4ng/mL, encontró una mayor sensibilidad y especificidad del 100,0% y 53,75% respectivamente, así como una exactitud diagnóstica del 62,24% ⁽²²⁾. Nuestros resultados de PSA son similares a los obtenidos en el metaanálisis de Wang et al., que obtuvieron un AUC de 0,80 y un DOR de 8,44 ⁽²⁶⁾.

Estas diferencias encontradas en las investigaciones podrían deberse a la heterogeneidad en cuanto a los métodos de selección de la muestra, el tamaño muestral utilizado, las características poblacionales de cada ubicación geográfica, los criterios de selección de la población y el tipo de diseño prospectivo o retrospectivo. En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio es posible la presencia de un sesgo de medición y reproducibilidad de los test por el diseño retrospectivo de nuestra investigación, el hecho que no se pudo determinar si la información clínica y los resultados del estándar de referencia estuvieron disponibles a los que procesaron las pruebas índices y viceversa; así como un posible sesgo en la distribución de la gravedad de los casos con cáncer prostático, ya que nuestro estudio incluyó pacientes con todas las puntuaciones de Gleason y estadios clínicos, a diferencia de algunos estudios que consideraron pacientes de bajo riesgo con un rango de PSA total en zona gris, lo que podría explicar algunas de las diferencias encontradas.

Los valores predictivos no fueron considerados en el presente estudio por su dependencia de la prevalencia de la enfermedad, la cual en nuestro caso estaba predeterminada dentro del cálculo del tamaño muestral, donde se consideró una razón controles/enfermos de 3 que representó un 26,0% de prevalencia. Por este motivo los valores predictivos del estudio no serían comparables con otras poblaciones o investigaciones que no posean una prevalencia similar; considerándose sólo aquellos índices que no varían con la prevalencia como la sensibilidad, la especificidad y likelihood ratios ⁽³⁴⁾.

En el presente estudio los likelihood ratios positivos fueron bajos para ambas pruebas índices, con valores entre 1 y 2 mostrando poca utilidad clínica para confirmar el cáncer

prostático, ya que prácticamente no generan cambios desde la probabilidad preprueba hasta la probabilidad post prueba al obtener un resultado positivo de alguno de los test. Sin embargo, los likelihood ratios negativos de la PSA total y el porcentaje de PSA libre estuvieron entre 0,1 y 0,2 lo que demuestra una mayor utilidad clínica cuando los resultados de los test son negativos para descartar la presencia de cáncer de próstata, puesto que generan cambios moderados desde la probabilidad pre prueba hasta la probabilidad post prueba, destacando que el porcentaje de PSA libre mostró un mejor likelihood ratio negativo respecto al PSA total para descartar el cáncer prostático al obtener un resultado negativo del test.

En conclusión, el porcentaje de antígeno prostático específico libre presentó un mayor rendimiento diagnóstico en comparación al antígeno prostático específico total para la detección de cáncer prostático, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa; con un punto de corte menor o igual al 20,0% podría reducir en un 35% la proporción de biopsias innecesarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo ACL, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2016;42(6):1081. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0690
3. Ramos W, Guerrero N. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud; 2020 [citado el 12 de diciembre del 2020]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
4. Prieto J, Ramón J. Balcells. La clínica y el laboratorio. 23rd ed. Navarra: Elsevier; 2019.
5. Cuentas-Jara M, Goicochea-Lugo S, Delgado-Flores CJ, Romero-Robles MA, Taype-Rondan A, Cordier-Mariaca A, et al. Guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento inicial de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.2021;14(2):195-206. doi:10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1063.
6. Ruiz L, Pérez M, Cruz B, et al. Actualización sobre cáncer de próstata. CCM [Internet]. 2017 [citado el 03 de enero del 2020];21(3):876-887. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000300021
7. Filella X, Foj L. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. International Journal of Molecular Sciences [Internet] 2016;17(11):1784. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms1711178>
8. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata: Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento

- del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urológicas Españolas*. 2011;35(9):501-14. doi:10.4321/S0210-48062011000900001
9. Filella X, Albaladejo MD, Allué JA, Castaño MA, Morell-García D, Ruiz MÀ, et al. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019;57(10):1474-87. doi: 10.1515/cclm-2018-1252
 10. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA. *Internal Medicine Journal*. 2014;44(5):433-40. doi: 10.1111/imj.12407.
 11. Sagué L, Priano S, Doimeadiós Z. Papel del antígeno prostático específico en el cribado masivo o individual. *CCM [Internet]*. 2019 [Citado el 03 de enero del 2020];23(1):210-221. Disponible: scielo.sld.cu/pdf/ccm/v23n1/1560-4381-ccm-23-01-210.pdf.
 12. Munteanu VC, Munteanu RA, Gulei D, Schitcu VH, Petrut B, Neagoe IB, et al. PSA Based Biomarkers, Imagistic Techniques and Combined Tests for a Better Diagnostic of Localized Prostate Cancer. *Diagnostics*. 2020;10(10):806. doi: 10.3390/diagnostics10100806.
 13. Terreros M, Valdés YC, Gonzáles LB, Mercader OA, Romero S. Prostate-specific antigen levels in patients with risk factors for prostate carcinoma disorders. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2020;56:1-6. doi:10.5935/1676-2444.
 14. Brenes F, Martínez-Berganza L. Manejo en el seguimiento del varón con hiperplasia benigna de próstata: Síntomas del tracto urinario inferior y antígeno prostático específico. Madrid: IMC;2018. Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/urologia/Modulo2%20HBP%20y%20PSA.pdf>
 15. Collin SM, Metcalfe C, Donovan J, Lane JA, Davis M, Neal D, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int*. 2008; 102:1400-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07817.x.
 16. Laguna MP, Wondergem N, Wink MH, Wijkstra H, de la Rosette J. Avances en el diagnóstico ecográfico del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol*. 2006; 59 (10):965-976
 17. De Torres I. Factores pronósticos y predictivos del carcinoma de próstata. *Actas Urol Esp [Internet]*. 2007 [citado el 03 de enero del 2020];31(9):1025-1044. Disponible en: scielo.isciii.es/pdf/aeu/v31n9/v31n9a10.pdf.
 18. Welch HG, Schwartz LM, and Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:1132-7. doi: 10.1093/jnci/dji205.
 19. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0 ng/mL or Lower. *JAMA*. 2005;294(1):66-70. doi: 10.1001/jama.294.1.66.
 20. Virginia A. Moyer. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:120-134. doi: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
 21. Obuchowsky N. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res* 1998; 7: 371-92. doi: 10.1177/096228029800700405.

22. Loayza Palomino C. Exactitud global de las concentraciones plasmáticas de antígeno prostático específico en el diagnóstico de cáncer de próstata-Hospital Regional Docente de Trujillo, octubre del 2009-junio 2010. [Tesis doctoral]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2011. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/5419>
23. Cárdenas L, Chalco-Moreno P, Berrocal-Salcedo J. Valor predictivo del PSA libre/total en cáncer de próstata en pacientes del hospital regional de Ica. *Revista Médica Panacea*. 2019;6(1):12-16. doi:10.35563/rmp.v6i1.178.
24. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(18):1914-31. doi: 10.1001/jama.2018.3712.
25. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 5 (362): k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
26. Wang Y, Sun G, Pan JG, Guo ZJ, Li T. Performance of tPSA and f/tPSA for prostate cancer in Chinese. A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Diseases*. 2006;9(4):374-8. doi: 10.1038/sj.pcan.4500906.
27. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease: A Prospective Multicenter Clinical Trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-7. doi: 10.1001/jama.279.19.1542.
28. Ortiz J, Almoguer E. La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2015;76(1):27-32. doi:10.15381/anales.v76i1.11072.
29. Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M, Perdonà S, Chiodini P, Perruolo G, et al. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with “gray” prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Translational Research*. 2014;164(6):444-51. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.006.
30. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS; Free PSA Study Group. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762-768. doi:10.1016/j.urology.2005.10.052
31. Roddam A, Duffy M, Hamdy F, et al. Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of 2–10 ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis, *European Urology* .2005 ;48(3):386-399. doi: 10.1016/j.eururo.2005.04.015.
32. Escobar M, Escobar C, Salvatierra P, Ruiz A, Villalobos T, Karlsruhe G, Sagredo A, Ortiz P. Utilidad del APE libre en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Revista Chilena de Urología* [Internet]. 2014[citado 19 de febrero de 2023] ;79(2): 34-37. Disponible en: <https://revistasacademicas.cl/schu/Articulos/Articulo/2458>.
33. Gordillo Castro J. Eficacia del porcentaje de antígeno prostático específico libre en el diagnóstico de neoplasia prostática en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz, 2015–2018. [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/2230>
34. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994; 308(6943): 1552. doi: 10.1136/bmj.308.6943.1552.